Hypertension

صدقني هارحم عليكم ثانوية تاني صحي بس وعد ثانوية صغيرين

→ U have to Know that in your Brain there are 3 centres that control both heart rate, & Blood vessels tone

→ those centres are:
1. Cardiac accelerating centre (CAC)
2. Cardiac inhibitory centre (CIC)
3. Vasomotor centre

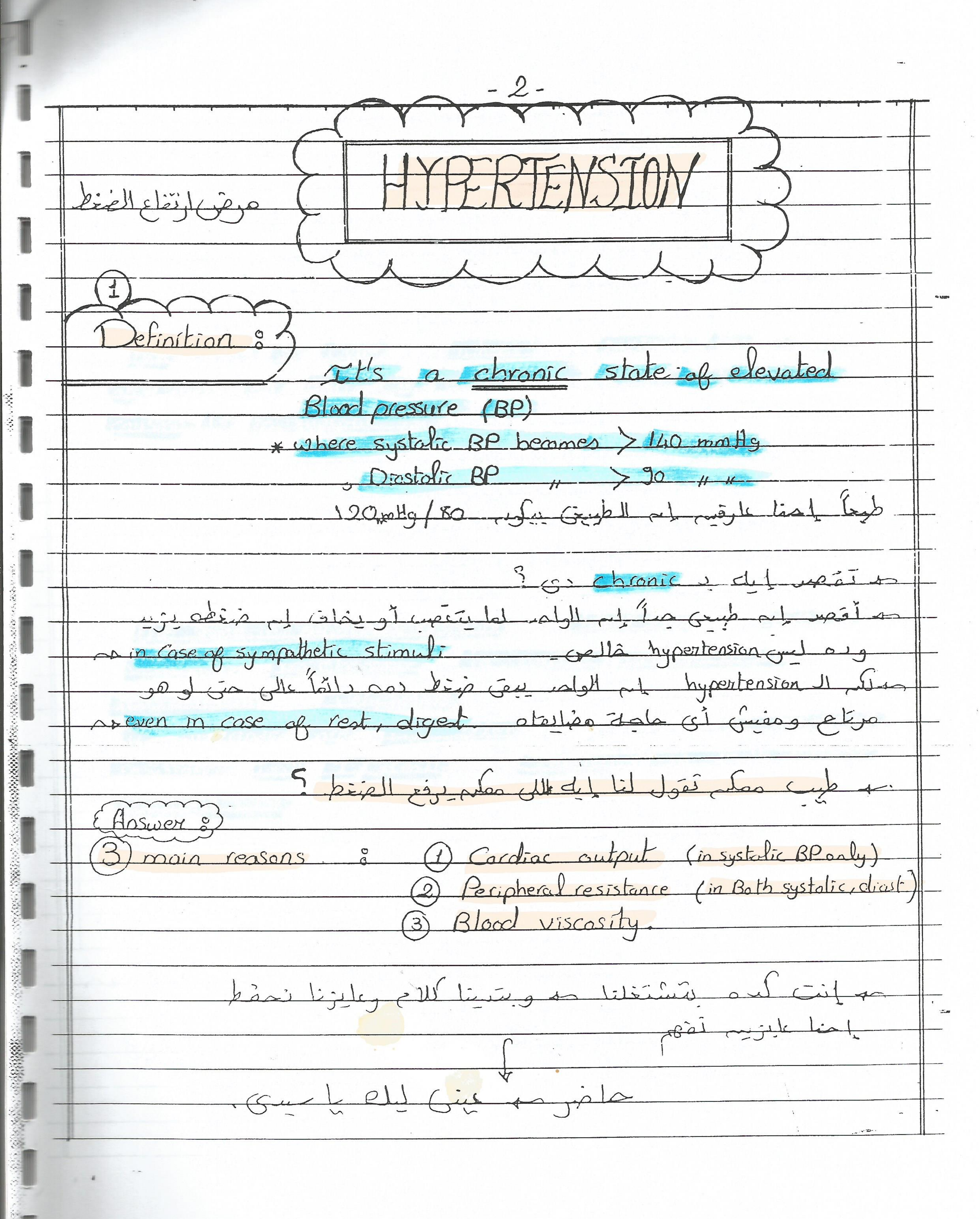
Any change in BP is felt & returned back to normal as follows

in case of ↑BP	in case of Low BP
→ this ↑BP is felt by baroreceptors which send impulses to CNS to: (1) stimulate CIC → ↓HR (2) inhibit CAC → ↓HR (3) inhibit Vasomotor centre to ↓ contraction → vasodilatation → ↓PR → ↓ BP.	→ this ↓BP is felt by baroreceptors which send impulses to CNS to: (1) stimulate CAC → ↑HR (2) inhibit CIC → ↑HR (3) stimulate vasomotor centre to ↑ contraction → vasoconstriction → ↑PR → ↑BP.
	→ ↑ renin secretion by Kidney → ↑ Ag II → vasoconstriction → ↑PR → ↑BP

→ ↑ Aldosterone → ↑ Na^+, H_2O retention → ↑ Blood volume → ↑ COP → ↑ BP

→ كل ده من ال mechanisms بتاع الجسم في حالة ال normal ↑ & ↓ BP

مش ال pathological ↑ & ↓ BP.



HYPERTENSION

مرض ارتفاع الضغط

1 Definition :

It's a **chronic** state of elevated Blood pressure (BP)

* where systolic BP becomes > 140 mmHg
  , Diastolic BP " > 90 " "

طبعاً إحنا عارفين إن الطبيعي بيكون 120mmHg / 80

- تقصد إيه بـ chronic دي ؟
- أقصد إنه طبيعي جداً إن الواحد لما يتعصب أو يخاف إن ضغطه يزيد وده ليس hypertension خالص ← in case of sympathetic stimuli
- لكن الـ hypertension إن الواحد يبقى ضغط دمه دائماً عالي حتى لو هو مرتاح ومفيش أي حاجة مضايقاه ← even in case of rest, digest.

- طيب ممكن تقول لنا إيه اللي ممكن يرفع الضغط ؟

Answer :

3 main reasons :
1. Cardiac output (in systolic BP only)
2. Peripheral resistance (in Both systolic, diast)
3. Blood viscosity.

- إنت ليه بتشغلنا ← وبتدينا كلام وعايزنا نحفظ إحنا عايزين نفهم

↓

حاضر ← عيني ليلة يا سيدي.

هنشرح الكلام على مثال كلنا بنشوفه في الحياة ← خرطوم المياه

← إنت لو ركبت خرطوم المياه في الحنفية و ← فتحتها شوية صغيرين
← المياه هتطلع من الخرطوم شوية شوية ← بالراحة.
لكن لو فتحت الحنفية جامد ← المياه هتطلع من الخرطوم بضغط شديد

→ the Same in (COP) → when ↑ → increases the pressure on walls of aorta in each systole (heart contractn.)
causing (↑) in systolic BP

طبعاً ملوش دعوة بالـ diastolic BP

نرجع للخرطوم ← لو ضيقت الخرطوم شوية ← المياه هتطلع بسرعة أكبر ← يعني بضغط أعلى

→ the same in peripheral resistance → blood flow (↑) from left ventricle (big chambre) to aorta (smaller in size) to arterioles (very small)

∴ if arterioles are constricted (لما ضيقة) the peripheral resistance will ↑ Greatly → causing ↑ in Both systolic, diastolic BP

∴ Systolic BP is affected by PR , COP , Diastolic BP " " only by PR

→ Blood viscosity is a minor effect.

وتعالوا نشرح كلمتين كانوا في المحاضرة الخامسة وقلنا إن الدكتورة لم تقلهم لكن هنكتبهم لحد ما نعرف معناهم ونشرحهم

الكلمة الأولى

⊛ Preload :

→ it's the venous return
or End diastolic Volume (EDV)

يعني إيه ؟

← يعني الـ heart لما بيعمله relaxation ← الدم بيرجعله وبيتملى بالدم حتى لحظة الـ contraction
← كمية الدم اللي رجعت للـ heart حتى لحظة الـ contraction هي دي اللي بنسميها preload أو EDV أو venous return

هل بتتحكم على حاجة معينة ؟

← أه ← بتتحكم على الـ venous vasoconstriction ← يعني الـ vasoconstriction بتاعة الـ veins اللي مرجعة الدم للقلب
← لو حصل للـ veins دي vasodilatation ← الدم مش هيقدر يرجع للقلب كتير والـ preload هيقل

طيب هو الـ preload لما يزيد ده حاجة كويسة ؟

← أه ← حتى حد معين ← yes to a certain Limit
لأنه لو زاد أوي القلب مش هيقدر يضخ كل الدم ده وهيحصل heart failure
ولو قل أوي ← يبقى القلب هيضخ دم قليل أوي وهيزود ضرباته ويحصل archythmia
→ as Preload ↑ → COP ↑

⊛ AFter Load :

والكلمة الثانية

→ it's power needed by heart muscle to pump the blood against aortic resistance

→ We can call it load of arterial Blood pressure.

يعني إيه ؟

- يعني القوة اللي القلب محتاجها علشان يطلع الدم من الـ left ventricle
و يضخه في الـ aorta

- هو الدم بيمشي من جهة لجهة عن طريق إيه ؟

- أكيد عن طريق الـ pressure difference
يعني علشان أحرك الدم لازم الـ pressure في الـ ventricle يبقى أعلى من الـ pressure
في الـ aorta

و علشان أعلى الـ pressure في الـ ventricle لازم أبذل مجهود أو power

- لو الـ pressure في الـ aorta عالي أوي ← هأبذل مجهود عالي أوي
بالـ heart علشان أعلى الـ pressure داخل الـ ventricles أوي وأتخطى الـ pressure
اللي جوه الـ aorta

- وطبعاً الـ pressure في الـ aorta بيعتمد على الـ Peripheral resistance

∴ arterial vasoconstrictn ⇝ ↑ PR ⇝ ↑ Afterload , Venous vasoconstrictn ⇝ ↑ Preload.

② Classification of hypertension

ⓐ according to severity
- mild
- moderate
- Severe
- malignant

ⓑ according to cause (etiology)
- Primary
  - Genetic
  - ↑ Na^+
  - stress
- Secondary
  - renal disease
  - Endocrine disease
  - CVS disease

- ولا أتعلم ← كل واحدة كلمة وزن نطاها ← مفيش رخي كتير هنا

ⓐ According to Severity of elevated BP :

i) mild : 140 - 159 mmHg / 90 - 140 mmHg.

120 - 130 mmHg → prehyperten. ← وده كام زمان لوقتي

ii) Moderate : 160 - 179 / 105 - 115

iii) Severe : 180 / 120

iv) Accelerated & malignant : > 180 / 120

الأرقام دي بتاعت زمان

صد لوقتي هناك طريقة ثانية

i) prehypertension → 120 - 130 /
ii) Stage 1 → 140 - 160 /
iii) " 2 → > 160 /
iv) " 3 → > 180 /

ⓑ According to cause (etiology) :

i) Primary (essential) hypertension :

→ in this case → the cause is unknown
→ it represents 90% of hypertensive patients للأسف.
→ Scientists suggested some possible reasons for this type of hypertension وتعالا نشوف كام رأيهم إيه.

those factors are : (a) Genetic Factors

يعني واحد مثلاً من أبوه وأمه عندهم ضغط من الأكيد هيبقى عنده هو كمان ضغط.

(b) abnormal Na^+ conc. in vessels' cells

→ causing swelling, Narrowing of vessels → ↑PR → ↑BP

if Na^+ increases inside cells of Blood vessels

it will ↑ the osmotic pressure inside those cells

∴ absorbs H_2O to inside

∴ those cells swell → ↓ diameter of Blood vessels

(c) hyperactivity of hypothalamic circulating response → frequent or prolonged period of vasoconstriction.

يعني الناس اللي دائماً ما بيكون عندهم stress زي طلبة كلية الصيدلة خاصة بيحصل عندهم prolonged periods of vasoconst. وبعدها hypertension من البلاء يا طلبة الكلية العظيمة

(II) Secondary (symptomatic) hypertension :

→ in this Case → the cause is Known

يعني الواحد عنده مرض معين هو سببه hypertension.

→ the Cause may be :

(a) Renal disease → as any disease causing renal ischemia or ↓ in renal mass.

يعني أي مرض بيقلل الـ Blood flow للـ Kidney فالكلى تستشعر وتحاول ترجع الـ Blood flow الطبيعي بطريقتها

* release of renin which converts angiotensinogen to angiotensin I then to angiotensin II → causes vasoconstriction of efferent arterioles

afferent arterioles → efferent arterioles

glomerulus

Bowmann's capsule.

لما أعمل Vasoconst. لل efferent arter. هأزود وجود الدم في ال glomerulus فأزود ال filteration وأرجعها للطبيعي

← هو ده اللي ال Kidney بتعمله لما الدم اللي واصلها بيقل

← لكن ده له مشكلة خطيرة ← إني بأزود ال (PR) بال vasoconstriction فبزود ال BP وأعمل hypertens.

* Aldosterone is released with renin

this aldosterone stimulates Na^+ retention → ↑ osmolarity → H_2O retention → ↑ blood volume → ↑COP → ↑BP.

* Macula densa (cells in distal convoluted tubules) release prostaglandins which causes vasodilatation of afferent arterioles, Vasoconstriction of efferent arterioles to (↑) blood flow to glomerulus.

برضه ال vasoconstriction ده بيزود ال PR ← ↑BP

← يبقى أي مرض بيقلل الدم للKidney ← هي مش بتقصر أستخدمه وبترد عليه بال mechanisms دي علشان يقلل ال Blood flow لها غالبً ← لكن المشكلة إن ال mechanisms دي بتعلي الضغط.

(b) Endocrine disturbance as (pheochromocytoma) which is a tumor in adrenal medulla → ↑ adrenaline → ↑ vasoconst. of peripheral arterioles → ↑PR → ↑BP.

, as (Conn's syndrome) which is hyperAldosteronism causing ↑ Na^+, H_2O retention → ↑ blood volume → ↑COP → ↑BP.

sclerosis

ⓒ CVS disease : Such as sclerosis ضيق of great arteries → ↑PR → ↑BP.

وكده تبقى خلصنا الـ classificatn بتاعت الـ hypertension

وتعالا نشوف مع بعض مشاكل الـ hypertens. ← يعني المشكلة مش في الضغط نفسه ← المشكلة في البلاوي المترتبة عليه

③ Complications of Hypertension

ⓐ Atherosclerosis of Blood vessels :

Here → when BP is ↑ → sheer force is ↑
this may cause injury of Blood vessels intima (vascular intima)
& consequently → precipitatn of atherosclerotic plaques causing atherosclerosis
as a consequence → ↑PR تاني → & ↑ risk of intravascular thrombosis.

إيه الفرق ده ؟
← لما يبقى الـ ↑BP ← معناه الضغط ده على الـ wall بتاع الـ B.V(s) تبهدل الـ B.V دي وتبقى سهل أوي إنها يترسب عليها أي fats ويتسميطا ← ودي يتضيق الـ B.V أكتر وتزود الـ PR أكتر وتخلي الـ B.V سهل أوي يحصلها thrombosis.

this thrombosis may block → coronary artery → cardial infarction or angina.
↳ brain artery → stroke

(b) ↑ Work Load on the heart :

as we said before → venous vasoconst. → ↑ Preload
→ arterial vasoconst → ↑ afterLoad

∴ heart carries out a hard work in chronic hypertension

→ if not treated → the heart muscle will suffer from fatigue

→ in this case → COP will be (↓) till it becomes less than venous return.

→ this case is called heart failure

(c) ↑ O_2 Consumptn of heart :

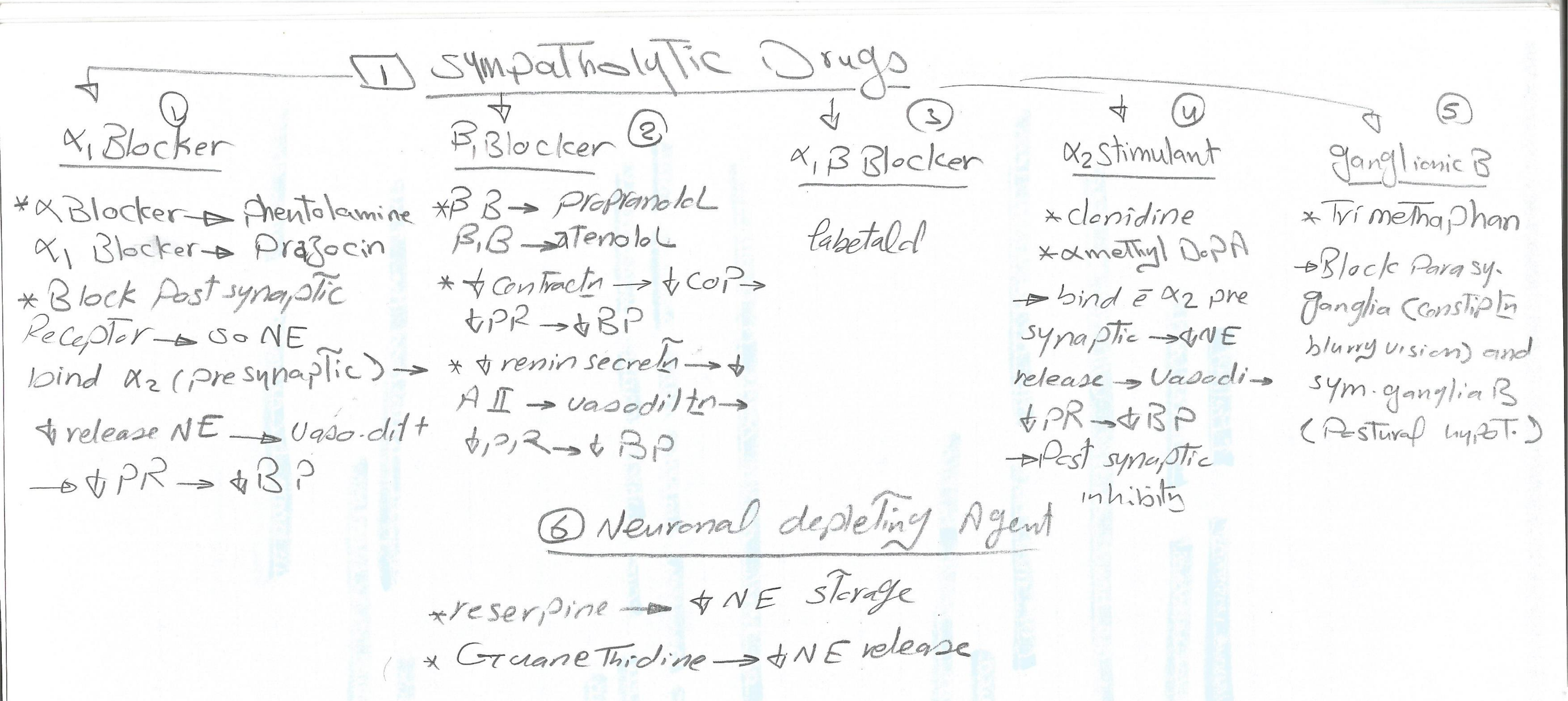
→ The hard work of heart muscle needs O_2 coming from coronary artery.

→ if cardiac work becomes higher than coronary flow coronary insufficiency occur which causes myocardial infarctn , angina.

(d) Degenerative changes :

→ Blood vessels (thin) → may not withstand the ↑BP resulting in rupture → bleeding.
↓
in brain for example → causes stroke.

كده إحنا عرفنا إيه هو ال hypertension وإيه ال classificatn بتاعته
وال complicatn ثم آخر حاجة بنشوف هنعالجه إزاي.



I Sympatholytic Drugs

① α_1 Blocker

* α Blocker → Phentolamine
α_1 Blocker → Prazocin
* Block Post synaptic Receptor → so NE bind α_2 (presynaptic) → ↓ release NE → Vaso.dilt → ↓ PR → ↓ BP

② β_1 Blocker

* β B → Propranolol
β_1 B → atenolol
* ↓ contractn → ↓ COP → ↓ PR → ↓ BP
* ↓ renin secretn → ↓ A II → vasodiltn → ↓ PR → ↓ BP

③ α_1 β Blocker

labetalol

④ α_2 Stimulant

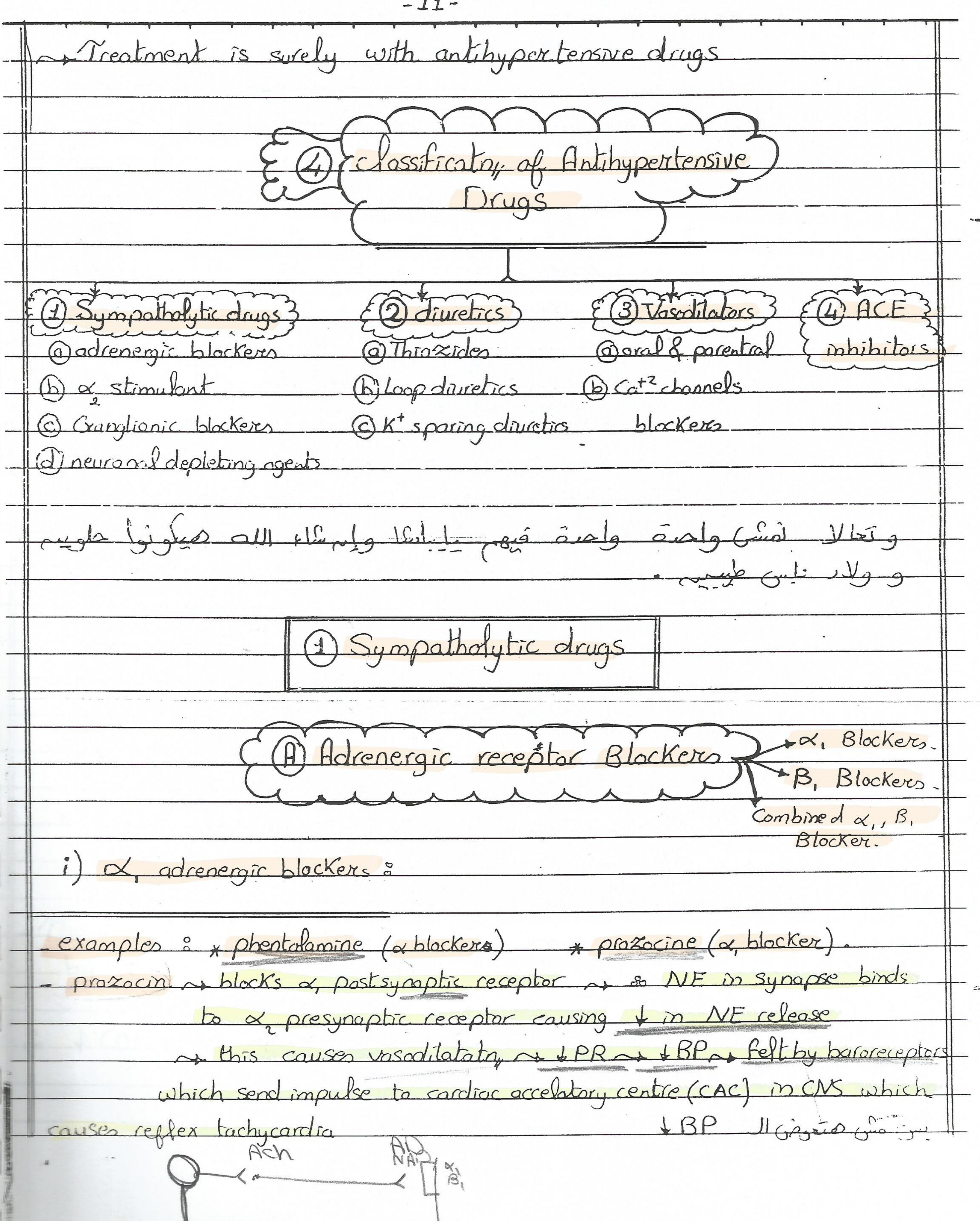
* clonidine
* α methyl DopA
→ bind ē α_2 pre synaptic → ↓ NE release → Vasodi → ↓ PR → ↓ BP
→ Post synaptic inhibity

⑤ ganglionic B

* Trimethaphan
→ Block Parasy. ganglia (constiptn blurry vision) and sym. ganglia B (Postural hypoT.)

⑥ Neuronal depleting Agent

* reserpine → ↓ NE storage
* GuaneThidine → ↓ NE release



→ Treatment is surely with antihypertensive drugs

(4) classificatn of Antihypertensive Drugs

(1) Sympatholytic drugs
- (a) adrenergic blockers
- (b) α_2 stimulant
- (c) Ganglionic blockers
- (d) neuronal depleting agents

(2) diuretics
- (a) Thiazides
- (b) Loop diuretics
- (c) K^+ sparing diuretics

(3) Vasodilators
- (a) oral & parentral
- (b) Ca^{+2} channels blockers

(4) ACE inhibitors

وتعالا نمشي واحدة واحدة فيهم يا ابنائي وإن شاء الله هيكونوا حلوين
وولاد ناس طيبين.

(1) Sympatholytic drugs

(A) Adrenergic receptor Blockers
→ α_1 Blockers.
→ β_1 Blockers.
→ Combined α_1, β_1 Blocker.

i) α_1 adrenergic blockers :

- examples : * phentolamine (α blockers) * prazocine (α_1 blocker).
- prazocin → blocks α_1 postsynaptic receptor → ∴ NE in synapse binds to α_2 presynaptic receptor causing ↓ in NE release → this causes vasodilatatn → ↓PR → ↓BP → felt by baroreceptors which send impulse to cardiac accelatory centre (CAC) in CNS which causes reflex tachycardia

يعني تخفيض الـ ↓BP

ii) β_1 adrenergic Blockers :

- examples : * propranolol (β Blocker) * atenolol (β_1 Blocker)
- They cause ↓ in BP by 2 mechanism :

ⓐ β_1 Block of heart receptors → ∴ ↓ COP by bradycardia.
ⓑ β_1 block of Kidney receptors → ∴ ↓ renin release
∴ ↓ angiotensin II which causes vasoconst of efferent arterroles
∴ ↓ PR
∴ ↓ BP

iii) Combined α, β adrenergic Blockers :

- example : * Labetalol

Ⓑ α_2 stimulants

- examples : * clonidine * α-methyl dopa
(prodrug → in body → α-methyl NE)

- Those are α_2 Selective agonists that ↓ Sympathetic activity by 2 mechanisms : ① Presynaptic inhibitn (peripherally)
② Postsynaptic " (centrally (CNS))

∴ ↓ COP

(c) Ganglionic Blockers

- examples : * trimethaphon
- They are powerful blood pressure lowering drugs
- (But) have several adverse effects due to parasympathetic block (constipatn, blurred vission, impotence), Sympathetic Block (orthostatic or postural hypotension)

(d) Neuronal depleting agents

- examples : * reserpine * Guanethidine
- They act by depleting the adrenergic terminal from its norepinephrine (reserpine), Block release of these stores (Guanethidine).

ودي رسمة تلم كل الـ sympatholitic drugs وطبعاً إنتوا عارفين هو ماليش في الرسم
ه أكيد هتعترفون.

(5) neuronal depleting agents

Ach (N_n)

(4) Ganglionic Blocker.

heart β_1 (1) (β_1 Blocker)

Kidney

B.V. α_1 (2) (α_1 Blocker)

Kidney β_1 (3) (β_1 Blocker)

(6) α_2 Stimulants.

(7) α, β non selective Blockers.

وكده الـ sympatholytics خلصت خالص وسهلة هه تعالوا نشوف الـ Diuretics.

[2] Diuretics

Thiazides

→ safe · effective · well Tolerated · inexpensive

ex hydrochlorothiazides
cyclopenthiazides
indopamide

→ M.O.A Block Na^+Cl^-, H_2O reabsorptn in Cortical diluting segment in Distal Tubules

↓ BP Vol → ↓ COP → ↓ BP

* naturetic effect

↓ Na^+ conc. inside cell of BVs → ↓ size → ↓ PR → ↓ BP

→ S.E :- 1) hyperglycemia
2) hyperuricemia
3) hypokalemia

→ C.I :- Drug interActn
[1] diabetic patient
[2] gout patient
[3] digitalis

Loop Diuretics

ex Furosemide
Torasemide
E Thacrylic ā

effect as anti hypertensive drug only in patient ē renal insufficiency and ↑ Blood vol.

→ MOA
- as sulfonamide ↓ reabsorptn of Na^+Cl^- in ascending loop of Henle (Thick)
- ↑ eliminatn of K^+, Ca^+, Mg^+, HCO_3

→ S.E
- hypokalemia - hypocalciemia
- hypomagnesemia - hyponatremia
- Hyperuricemia - damage glu.
- Tolerance - ototoxic at ↑ dose

→ Drug interActn
- Furosemide + ototoxic drug → ↑ ototoxicity
- Furosemide + digitalis → ↑ digitalis toxicity
- furosemide → ↑ lithium level

→ C.I
- prostatic hyperplasia
- gout patien
- digitalis

Potassium sparing diuretics

ex Spirinolacton
Amiloride - Triamterene

_ weak diuretics used in Combinatn ē other diuretics To antagonist hypokalemia effect

→ MOA of spirinolacton :-
in Collecting ducts Act as competitive antagonist at aldosteron Rs as aldosteron like structure
↓
Block aldosteron R
↓
Block Na^+/K^+ Pump
↓
↓ reabsorptn of Na^+, H_2O ē out ↓ K^+, ↓ Mg^{++}
↓
↑ excretn of Na^+, H_2O

Na^+ | Na^+ | K^+ | K^+

① Na^+ → Na^+ channel
② Na^+ out and K^+ influx by Na^+/K^+ Pump
③ K^+ in collecting lumin by K^+ channel

→ MOA of Amiloride, Trimeterene

Block Na^+ channel on collecting duct.
↓ Na^+ reabsorptn

→ S-E
[1] 5% of Ⅲ Patients → hyperkalemia (Diabetic · old)
[2] 10% of Ⅲ Patients → gynecomastia

→ Drug interActn
→ in Combinatn → hyperkalemia

→ C.I
in Renal failure -

كلهم بالشكل ده بيقللوا
ال Na^+ و ال H_2O reabsorptn
الاختلاف هيكون في مكان
ال inhibition reabsorptn

(2) Diuretics

- (a) Thiazides
- (b) loop diuretics
- (c) Potassium sparing diuretics.

(a) Thiazides

- i) properties, examples
- ii) Mechanism of actn
- iii) side effects
- iv) interactions, contraindicatn.

i) Properties & examples:

* effective * Safe * Well tolerated * inexpensive

- examples:
  * hydrochlorothiazides * indapamide
  * cyclopenthiazide.

ii) Mechanism of action:

* They block Na^+, Cl^-, H_2O reabsorptn in cortical diluting segment, distal tubule.
∴ net effect is salt, H_2O loss → ↓ blood volume → ↓ COP → ↓ Systolic blood pressure.

* on continued treatment → ↓ Na^+ inside cells of Blood vessels
∴ those cells lose H_2O, ↓ in size → vasodilatatn → ↓ PR → ↓ BP.
this is called naturetic effect

iii) Side effects :
الدكتورة قالت ـه لا تحفظ إلا الحاجات اللي
هتأخذ الـ mechanism بتاعها أو الحاجات المرتبطة
بالـ interaction والـ contraindication كـ بـ بتاع الـ nausea والـ vomiting والحاجات
الفاشلة دي ـه ملهاش لازمة.

(1) hyper glycemia → : causes disturbance in effect of oral antidiabetic drugs
& contraindicated wz diabetic patients.

(2) hypokalemia (corrected by K^+ sparing diuretics) → : increase risk of digitalis side effect
احتفظها كـ لهمواصفة الـ angina
& contraindicated wz patients wz existing ECG alterations as it may cause arrhythmia.

(3) hyperuricemia → : contraindicated wz gout patients.

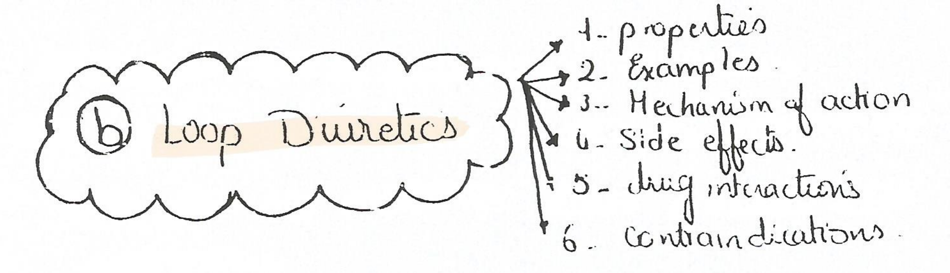
iv) Drug interactn, Contraindicatn :
الكلام هيتعاد

(a) disturbance of effect of oral antidiabetic drugs.
(b) increase risk of digitalis side effects.
(c) Reinforce lithium toxicity by reducing (↓) renal clearance
جديدة دي

, & contraindicated with patients with ECG alteratn, diabetic patients, gout patients.

ـه الكلام سهل ولذيذ ـه أنا آسفة إني تعبتكم بخطي بس فعلاً أنا مش
شايفه ـه التعب ـه آسفة تاني/ ويلا بينا نكمل بالخط الجميل وتستريحوا
مـ خطي (نكش الفراخ)

تعالوا نشوف تانى نوع من الـ diuretics :



1 Properties :

* It is the most powerful diuretic (cause 15-25% of Na^+ excretion)
* They are relatively ineffective as antihypertensive drugs except in patients with renal insufficiency or significant elevation of blood volume.

يعنى بيقللوا الضغط بس فى حالة انه ليه سبب renal insufficiency
او زيادة كبيرة فى الـ blood volume ، طب ليه ؟!

This lack of chronic effect is due to their lack of arterial dilator activity.

2 Examples :

* Furosemide
* Torasemide
* Ethacrynic acid.

3 Mechanism of Action:

* Furosemide is a sulfonamide diuretics
→ It's effect is based on the ↓ of reabsorption of Na^+ & Cl^- in the ascending limb of loop of Henle (thick part)

واضح من اسمهم ← Loop diuretic's

* also → ↑ elimination of K^+, Mg^{2+}, Ca^{+2} & bicarbonates
فالحاجات دي كلها هتقل (hypo-) وده هيكون ال side effects بتاعته.

4 Side effects:

* Hypokalemia (but less than thiazides)
* Hyponatremia
* Hypomagnesemia
* Hyperuricemia
* Impaired glucose tolerance
Damadge

* Hypokalemia (↓K) & Hypomagnesemia (↓Mg) → ↑ the risk of dangerous arrhythmia.

* High dose of furosemide is ototoxic (∴ can't be used with other ototoxins)

5 Drug Interactions:

1- The risk of ototoxicity ↑ when furosemide is used together with aminoglycosides or Cefaloridine.

2- Hypokalemia induced by furosemide ↑ the risk of toxicity of digitalis

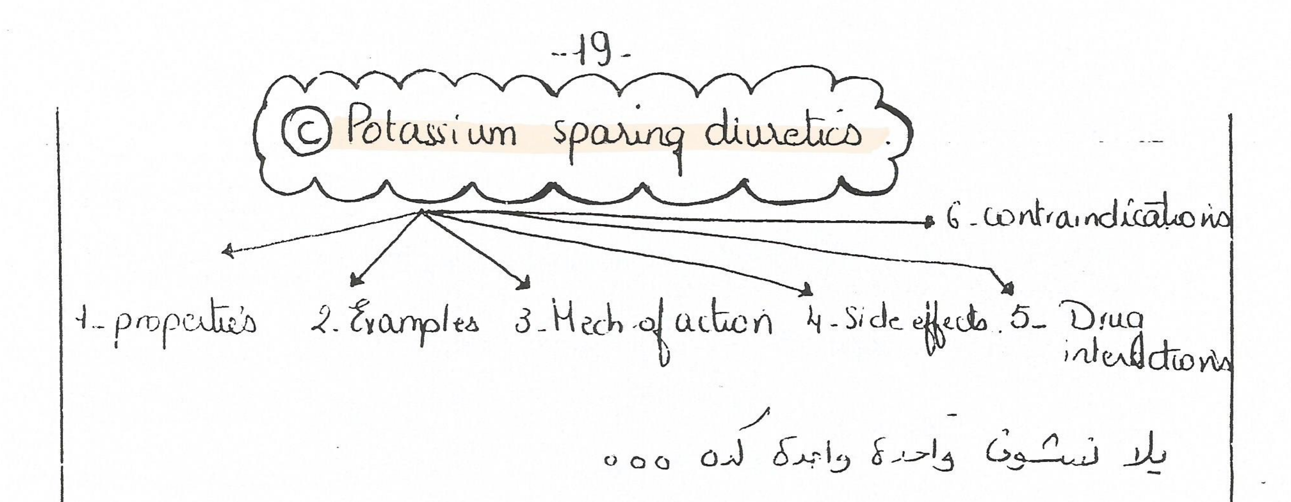
هتفهموها لما ناخد ال angina. ← اعرفوها كده بس دلوقتي

3- furosemide also ↑ lithium level (like other diuretics)

---

6 Contraindications:

* In case of Prostate hyperplasia (as it may cause urine retention)



يلا نشوف واحدة واحدة كده ٠٠٠

[1] Properties:

* They are relatively weak and are most often used in combination with other diuretics to antagonize the hypokalemia

هنشوف في ال MOA انه هيزود ال excretion بتاع ال Na^+
وبالتالي هيقلل الضغط بس من غير ما الجسم يفقد ال K^+ ←
علشان كده بيستخدموه مع الانواع التانية من ال diuretics اللي
بتقلل ال K^+ ← لانه كده هيزود ال effect (الاتنين diuretics)
وفي نفس الوقت عوضت ↓ of K^+ ← هنفهم كل ده اكتر في
ال Mechanism of action ← اوعوا تقلقوا ٠٠٠٠٠

[2] Examples:

* Spironolactone
* Amiloride
* Triamterene

3 Mechanism of Action :

قبل ما نشوفها دي ... هندردش مع بعض شوية كده وبعدين نعرف الـ Mechanism of Action علشان الدنيا تبقى ماشية كويس ونبقى فاهمين حلو ....

* الاول لازم نبقى عارفين ان النوع ده من الـ diuretics بيشتغل على الـ collecting ducts.

* بجد بقى ← في الـ collecting ducts بيحصل حاجتين في الطبيعي علشان يحصل reabsorption الـ Na^+ ←

Na^+

Excretion

ده شكل الـ collecting ducts ← هناخد منها خلية واحدة نشرح عليها....

① Na^+ channel.

Na^+ → Na^+

K^+ ← ATP ← K^+

K^+ channel.

③ Na^+/K^+ pump.

① Na^+ channels

* اول حاجة عندنا على الخلية هي الـ

← دي بتدخل الـ Na^+ الموجود جوه الـ collecting duct جوه الخلية

وبعدين ييجي دور الـ ② Na/K Atpase pump ← دي هتاخد الـ Na^+ اللي دخل جوه الخلية ده وتطلعه برة وتدخل مكانه K^+ وكده يبقى الـ Na^+ حصله reabsorption والـ K^+ دخل جوه الخلية

ويطلع عن طريق الـ K^+ channels لداخل الـ collecting duct ويحصله excretion ← يعني هيبقى كده ←

← جميل لحد كده !؟

① Na^+ → ② Na^+

④ K^+ ← ATP ← K^+ ③

↓

⑤ excretion

طيب ٥٥٥٥ حاجة كمان لازم تبقى عارفينها ← ان ال Na^+/K^+ pump
دى ← المسئول عن انه يجيها هو ال aldosterone hormone
وهو اللى بيشغلها عن طريق انه بيمسك فى aldosterone receptors
و يخليها تشتغل ٥٥٥٥ ال receptors دى اغلبها موجود
فى ال distal tubules ، لكنها موجودة برده فى ال collecting duct
واحنا هنا ← ملناش دعوة غير بال receptors اللى فى ال collecting duct

* طيب ٥٥٥ احنا كده خلاص عرفنا ايه اللى بيحصل فى الطبيعى
← تعالوا نشوف بقى ال Mechanism of action بتاع الادوية
بتاعتنا ← هتلاقوها سهلة أوى ٥٥٥ يلا بينا
نشوف الاول ال :

* Spironolactone :

It is synthetic steroid with aldosterone like structure → ∴ It acts as a competitive antagonist at aldosterone receptors.

يعنى هيتخانقوا على ال receptor ← بس مين اللى هيمسك؟!
ال Spironolactone هو اللى هيمسك فى الآخر ويقفل
ال receptors دى ←

∴ block the action of Na^+/K^+ pump → ↓ reabsorption of Na^+ & H_2O → ↑ excretion.
also keeps K^+ out → not excreted → saved.

∴ Spironolactone inhibits Na & H_2O reabsorption while sparing (= saving) potassium & Magnesium metabolism.

* The most important of these receptors are situated in the distal portion of renal tubules.

* The optimal effect is dependant on sufficient Na. Supply in the distal portion of the renal tubules as it can be observed in thiazide ttt.

يعني لما ياخده مع ال thiazide ← ال thiazide هيقلل

ال reabsorption بتاع ال Na^+ فهيزيد في ال distal tubules ←

ده هيوصل لل collecting ducts ← هيحسن أداء

ال K^+ sparing diuretics

كده شفنا ال spironolactone بيشتغل ازاي ←

طب الأدوية التانية هتشتغل ازاي ؟!

* Amiloride & Trimeterene :

دول بقى هيشتغلوا على ال Na^+ channels الـ اللي في ال collecting ducts

← ارجعوا للرسمة وافتكروا ايه دي ←

هما بيقفلوها ← يبقى مش هتدخل ال Na^+ جوه الكلية

→ ↓ Na^+ reabsorption → ↑ excretion → ↓ hypertension

gynecomastia

4 Side Effects:

علامات الأنوثة

* In Long run → gynecomastia occurs in more than 10% of patients treated with spironolactone.

* Also, 5% of treated patients suffer from hyperkalemia (especially if renal functions are impaired, in diabetics & the elderly)

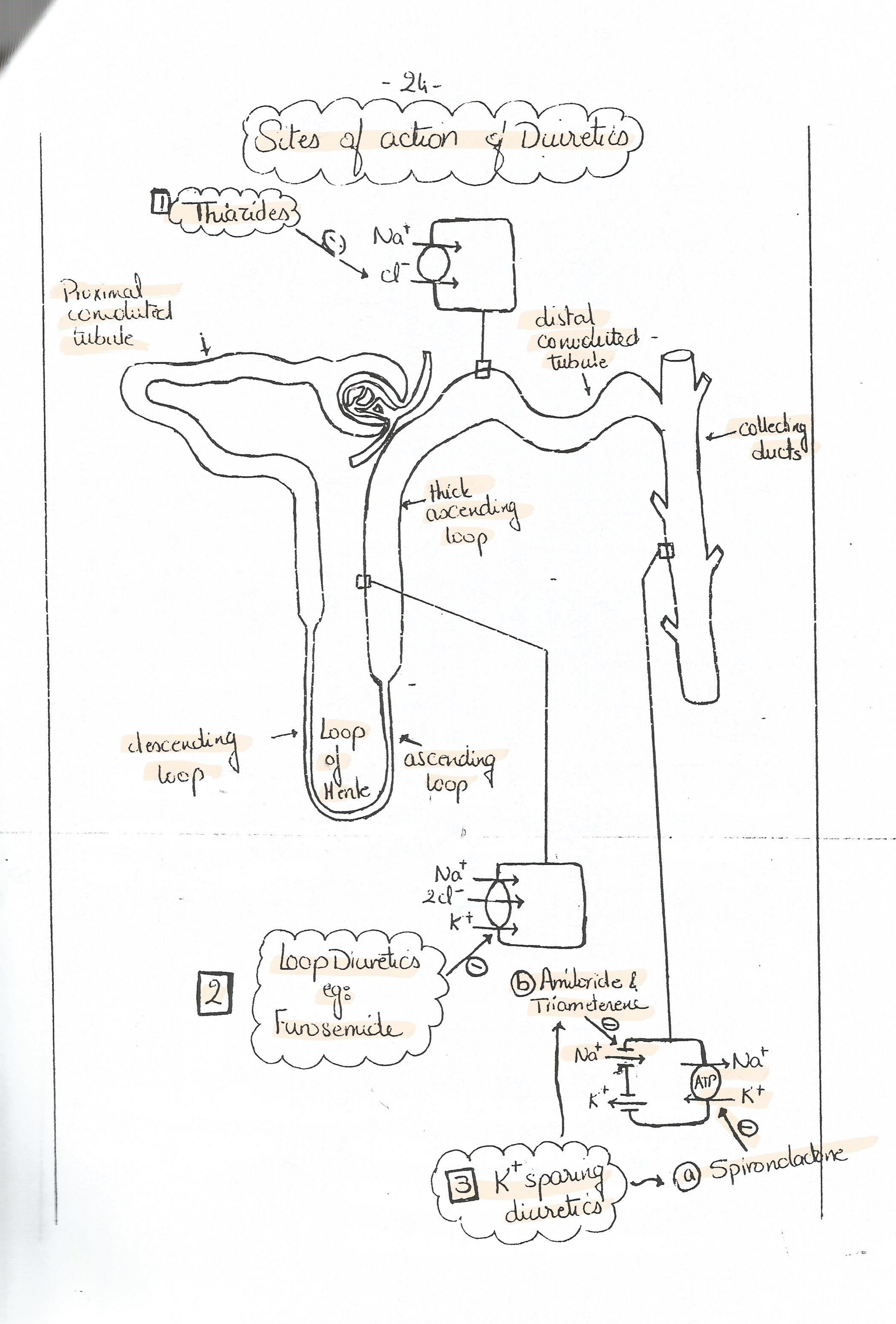
5 Drug Interactions:

* Concomitant administration of other potassium sparing diuretics (as amiloride & Triameterene) with Spironolactone. Also potassium salts and ACE inhibitors → can cause dangerous hyperkalemia.

6 Contraindications:

For any form of advanced or quickly progressing renal failure.

تعالوا نشوف رسمة تجمعلنا كل الـ diuretics →


Sites of action of Diuretics
1 Thiazides
Na+
cl-
Proximal convoluted tubule
distal convoluted tubule
collecting ducts
thick ascending loop
descending loop
Loop of Henle
ascending loop
Na+
2cl-
K+
2
Loop Diuretics eg: Furosemide
ⓑ Amiloride & Triameterene
Na+
K+
ATP
Na+
K+
3 K+ sparing diuretics
ⓐ Spironolactone

3 Vaso Dilators → directly Acting in smooth muscle of BVs not autonomic.

mechanism

- ↓ release NO (EDRF) endothelial derived Relaxating Factor
  - GTP —NO→ cGMP
  - ↓ inActivation for P. kinase
  - ↓ inActivation of MLC kinase
  - ↓ phosphorylation
  - ↓ contraction
  - ↓ relaxation
- opening K^+ Channels
  - K^+ channel open
  - ↓ ↑ K^+ permiability
  - ↓ ↑ K^+ efflex
  - ↓ hyperpolarization
  - close L-type Ca^{+2} channels / ↓ Ca^+ intracellular
  - ↓ Ca^{+2}
  - ↓ relaxation and vasodilation
  - → K^+ channel opener ↓ insulin
- Block Ca^{+2} channels
  - ↓ Ca^+
  - ↓ relaxation

Types → all affect arteries only except Na Nitrop.

oral Vaso-Dilators

Hydralazine

- * Activation of guanylate cyclase
- ↓ ↓ BP
- ↓ systemic Pseudo Tolerance
  - . reflex TachyCardia
  - . ↑ renin ↑ Ag II, ↑ Na^+ H_2O retension
- So used in Combination Diuretic, β Blocker
- → S.E
  - Systemic Pseudo tolerance
  - Constipation - Diarrhea
  - flushing - rashing
  - Lupus like syndrom → auto immune disease

minoxidil

- prodrug —body→ minoxidil sulfate
- * K^+ channel opener
- * Hair grow due To ↑ Blood flow so used in T of allopecia

Parentral vasodilators

Diazoxide

- ↓ non diuretic Thiazides
- * K^+ channel opener
- * T of hypoglycemia Caused by Tumer
- S.E
  - systemic Pseudo Tolerance
  - hyperglycemia
  - hyperuricemia

Na Nitroprusside

- affect artery & vein
- rapid onset
- short duration of A (mins) so I.V Contineous infusion
- NO
- E.I
- → metabolized to CN → cytochrome poision → imp. in electron Transp.
- ↓ elimination
  - Rhodonase → SCN → urine
  - + Na NO2, Amyl NO2 → Cyanomet... → Na... → SCN
- CI
- ye...

Ca^{+2} channel Blocker

مين يعرف يقولي احنا كده خلصنا ايه؟!
أقول أنا كالعادة ...
احنا خلصنا :
1- Sympatholytics.
2- Diuretics

يلا نشوف ثالث نوع وهو :

③ VasoDilators

احنا عرفنا ان من اهم اسباب الـ hypertension هو الـ vasoconstriction (زي طلبة كليتنا) ← يبقى لما اعمل Vasodilation ← هعالج الـ hypertension ← بسيطة يعني.

* Vasodilators act by dilating blood vessels by acting directly on smooth muscle cells through Non Autonomic →

خلي بالك أوي ← ده مالوش علاقة بالـ autonomic Nervous Sys. ← مهمة أوي

* طب هو هيعمل Vasodilation ازاي؟!

* 3 major mechanisms are utilized by direct Vasodilators :
1- Release of nitric acid.
2- Opening of K channels
3- blockade of Ca channels.

يعني ايه بقى ؟!

تعالوا نفهم كل mechanism من دول :

[1] Release of Nitric oxide :

بيعمل ايه اخينا ده ؟!

هو ليه اسم تانى كمان : Endothelial Derived Relaxing Factor (EDRF)

ال nitric oxide ده ← Stimulate Guanylate cyclase.

↓

GTP → cGMP

↓

inactivation of certain Protein kinases

↓

↓ Phosphorylation of Myosin light chain kinase (MLCK-Ⓟ)

ده inactive

↓

Prevent phosphorylation of MLC

↓

Prevent Contraction

↓

∴ Relaxation

لو فاكرين ← احنا كنا قلنا فى المحاضرة الخامسة ان ال contraction بتحصل عن طريق ال activation بتاع MLCK اللى بيحصل phosphorylation لل MLC وخليه active (MLC-Ⓟ) وده المسئول عن ال contraction

انا هنا من الاول بعمل inactivation لل MLCK فميعملش activation لل MLC ← ميحصلش contraction ← يبقى relaxation .

بس كده ٠٠٠٠٠٠

تانى mechanism :

[2] Opening of Potassium channels :

هافكركم بسرعة كده حاجة قلناها قبل كده ٠٠٠

فاكرين ال action Pot. ؟!

كان ايه اللى بيحصل ؟!

ال Na^+ بيدخل حبة لحد مايوصل ل $-70 mV$ وبعدين ال Na^+ channels تفتح وال Na^+ يدخل كتير ← depolarization ← contraction

وبعدين ال K^+ channels تفتح ويطلع ال K^+ بره علشان يعمل repolarization ← افتكرتوا ؟!

* طيب ال K^+ channel بتبقى عاملة كده ← ATP / K^+

يعنى بيبقى دايماً فى سدادة ال ATP فال K^+ channel مش هيخرج يطلع غير لما يحصل depolarization علشان يضبط الدنيا .

لكن الدوية اللى بتعمل K⁺ channel opening ← بتشغيل ال ATP

دى ← فيبقى الطريق مفتوح قدام ال K⁺ علشان يطلع بره من

غير action Potential ولا حاجة ← K efflux

← طب ده اسمه ايه ؟! ← hyperpolarization

← يبقى مش هيحصل depolarization ← ال Ca^{+2} جوه الخلية هيقل ←

مش هيحصل contraction ← Relaxation ∴ ↓ hypertension.

* فى رسمة الدكتورة رسمتها عادى ← فى الصفحة الجاية ← بجيوا عليها.

آخر mechanism هو :

3 Blockade of Calcium Channels :

يبقى ال Ca^{+2} مش هيدخل جوه الخلية وهو ده المسئول

عن ال contraction ← Relaxation ∴ بس لو فاكرين من المحاضرة الخامسة

انه هيشتغل بس على ال L-type channels ← مالوش دعوة بال T-type.

* كل ال Vasodilators بيشتغلوا بواحدة من ال mechanisms

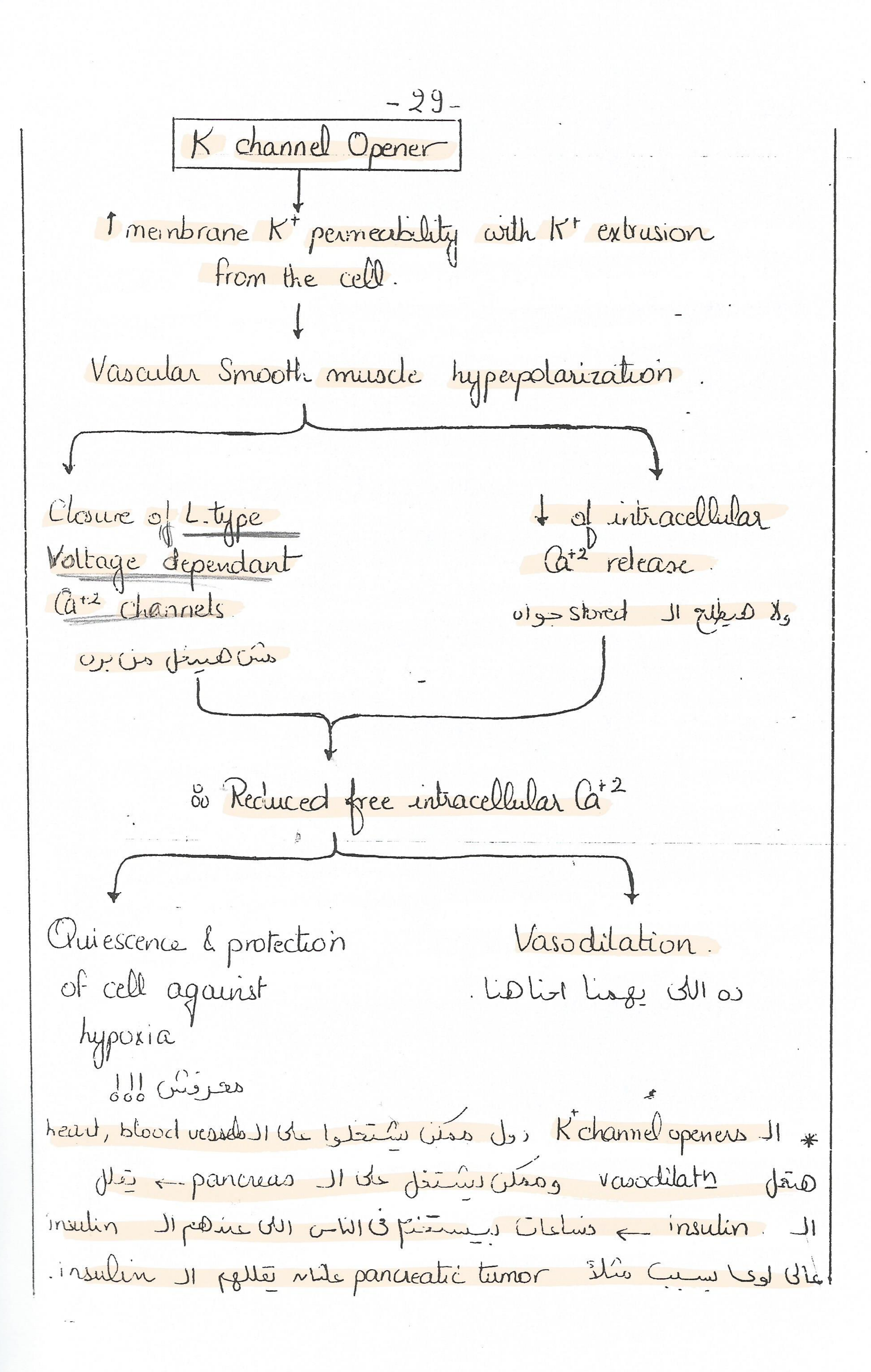
دى ← مفيش غيرها

تعالوا بقى نشوف تقسيمة ال Vasodilators والادوية بتاعتها

ونشوف كل دواء بيشتغل بأنهى mechanism من دول :

Vasodilators

- **Oral Vasodilators**
  1. Hydralazine.
  2. Minoxidil
- **Parentral Vasodilators**
  1. Diazoxide
  2. Na nitroprusside
- **Ca channel blockers**
  - هناخدهم المحاضرة الجاية ان شاء الله.



* الـ K+ channel openers دول ممكن يشتغلوا على الـ heart, blood vessels هتعمل vasodilatn وممكن يشتغل على الـ pancreas ← تقلل الـ insulin ← نستعملها بيستخدم فى الناس اللى عندهم الـ insulin عالى اوى بسبب مثلاً pancreatic tumor عامله تعلهم الـ insulin.

* معلومة بس مهمة جداً جداً جداً ← تحطها في دماغك كده وتقفل عليها ←

ALL Vasodilators cause Vasodilation of Arteries only. EXCEPT Na Nitroprusside Cause Vasodilation of both Arteries & Veins.

يلا بينا نشوف اول class من ال Vasodilators:

1 Oral Vasodilators

1 Hydralazine
- Mechanism of Action
- Side effects

1 Mechanism of Action:

* It acts directly on arteriolar smooth muscle to induce relaxation with little or no effect on veins. افتكر على طول البرواز اللى فوق ده ...

* طب هيشتغل ازاي mechanism !!
* cellular mechanism involves activation of guanylate cyclase → accumulation of cGMP.

يعني نفس ال mechanism بتاعت ال nitric oxide بس هنا

مفيش nitric oxide ← هيشتغل على ال guanylate cyclase
على طول ← converts GTP → CGMP ← ٠٠٠٠ كمل انت

بس احنا كنا قلنا ان لما ال B.P. بيقل → بيحس بكده
ال baroreceptors ← ① send impulses to CAC
↓
↑ Heart rate & contractility (reflex tachycardia)
② ↑ renin secretion from kidney → ↑ Ang II → ↑ BP
③ ↑ Na^+ & H_2O retention.

كل ال actions دي ←
tend to reverse the antihypertensive action of the drug (Systemic pseudotolerance)

So Hydralazine is used usually in combination with adrenergic blocker (usually β-blocker) & a diuretic

علشان يقلل ال tachycardia
وفي نفس الوقت يقلل ال renin
ويقلل ال Na^+ & H_2O retention.

علشان يقلل ال Na^+ & H_2O reabsorption.

---

2 Side Effects :

لانه بيعمل vasodilatn
① It produces unacceptable headache
② tachycardia.
③ Marked Na^+ & H_2O retention

دول المهمين أوي ٠٠٠

* Other side effects include :
  - diarrhae
  - constipation
  - nasal congestion.
  - flushing & rashing
* A lupus-like syndrome may occur.

  اللى هى "الشلكة" ← دى autoimmune disease ← ممكن

  يحصل فى بعض الحالات ← مش بيحصل دايماً.

---

2 Minoxidil
- Mechanism of action.
- side effects.

→ It is Prodrug

---

1 Mechanism of Action :

---

* Minoxidil is extremely efficaceous → ∴ used for severe hypertension.
* It is a prodrug → Converted in body to its metabolite → Minoxidil sulfate (active form).

* Mechanism : → K^+ channel opener. → hyperpolarizes and relaxes vascular smooth muscles.

بس هيعمل نفس ال side effects بتاعت اللى فوق

∴ It is almost used with β. blocker and a loop diuretic.

[2] Side Effects:

(Systemic pseudotolerance)

1. Headache.
2. Tachycardia.
3. Orthostatic hypotension.
4. marked Na^+ & H_2O retention
5. Hair growth occurs in most patients after few weeks → because of regional ↑ in cutaneous blood flow. ← دى الجديدة بقى

ساعات بيستخدموا الـ side effect ده كميزة لعلاج الصلع

Topical form of minoxidil is currently available as a treatment of allopecia (صلع)

بس ماينفعش يستخدموا الـ oral كبير ← علشان لو حصله absorption ودخل الـ circulation ← هيقلل الضغط ولو الانسان ده اصلاً ضغطه واطى ← هيموت قبل ما يطلعله شعر ... hehe

---

* كده خلصنا الـ Oral Vasodilators وخدنا دوايين، تانى نوع:

[2] Parentral Vasodilators

(1) Diazoxide
(2) Na nitroprusside

* الـ parentral دول باستخدمهم فى الـ emergency only لأنهم very potent.

(1) Diazoxide

→ Mech. of action
→ Side Effects

* It is non diuretic thiazide

يعني هو thiazide بس مش diuretic زي باقي ال thiazides

[1] Mechanism of Action:

* Diazoxide opens K^+ channels → thus hyperpolarizing and relaxing smooth muscle cells.
* This drug also reduces insulin release → ∴ can be used to treat hypoglycemia caused by an insulin producing tumor.

ال tumor هيطلع insulin كتير → هيخلص كل ال glucose
→ hypoglycemia → ال diazoxide هيقلل ال insulin release
→ فاستخدمه لعلاج ال hypoglycemia

بس لو الانسان ال insulin بتاعه عادي واخد ال Diazoxide
ده → هيقلله → هيزيد ال glucose في الجسم → hyperglycemia
وهنشوفها دي في ال side effects بتاعته.

[2] Side effects:

(1) Tachycardia (2) Na^+ & H_2O retention.
(3) Hyperglycemia (4) Hypouricemia
↓
وعرفنا ليه؟!

(2) Na Nitroprusside → { Mechanism of Action / Side Effects.

[1] Mechanism of action :

* Na nitroprusside produces both arteriolar and venous dilation → البرواز .

* The Vasodilatory mechanism : (Similar to that of organic nitrates) includes :- enzymatic degradation to form nitric oxide.

↓

Guanylate cyclase dependant vasodilation.

* Nitroprusside is a short acting drug (short duration of action - few mins) → ∴ must be infused continously.
* It has a rapid onset of action, v. effective, acceptable toxicity tht can be monitored ∴ has become a common choice in the treatment of most life threatening hypertensive emergencies.

لأنه هيشتغل بسرعة أوى ← هالحق المريض .

2 Side Effects :

- hypotension (most frequent adverse effect)
- nausea
- vomiting
- headache
- sweating.
- restlessness
- chest pain.
- confusion
- palpitation (reflex tachycardia due to ↓ BP)

* Cyanide ions, which are potent cytochrome poisons, are metabolic byproduct of nitroprusside metabolism.

الـ nitroprusside لما يتكسر ← هيطلع CN^- ← ده بيدمر
الـ cytochrome system اللى هو responsible for electron transport
طب هل الجسم ممكن يتخلص من الـ CN^- ده؟! ↙

Under usual circumstances → CN^- ions are inactivated by Rhodonase enzyme which converts CN^- to thiocyanate (SCN) → which is excreted in urine.

$$CN \xrightarrow{\text{Rhodonase enz.}} SCN$$

↓

*non toxic & excreted in urine.

∞ Contraindicated in patients with renal Failure.

يبقى قبل ما ادى المريض ال Na nitroprusside لازم اتأكد
ان ال kidney شغالة كويس. أو فى حل تانى ←

we can give amyl nitrite or $NaNO_2$

↓

They convert part of Hemoglobin (only 20%)

→ MetHemoglobin

↓ captures the CN^- ions.

Cyanomet Hemoglobin

↓ give him Na thiosulfate

produces SCN^-

↓

Excreted in urine.

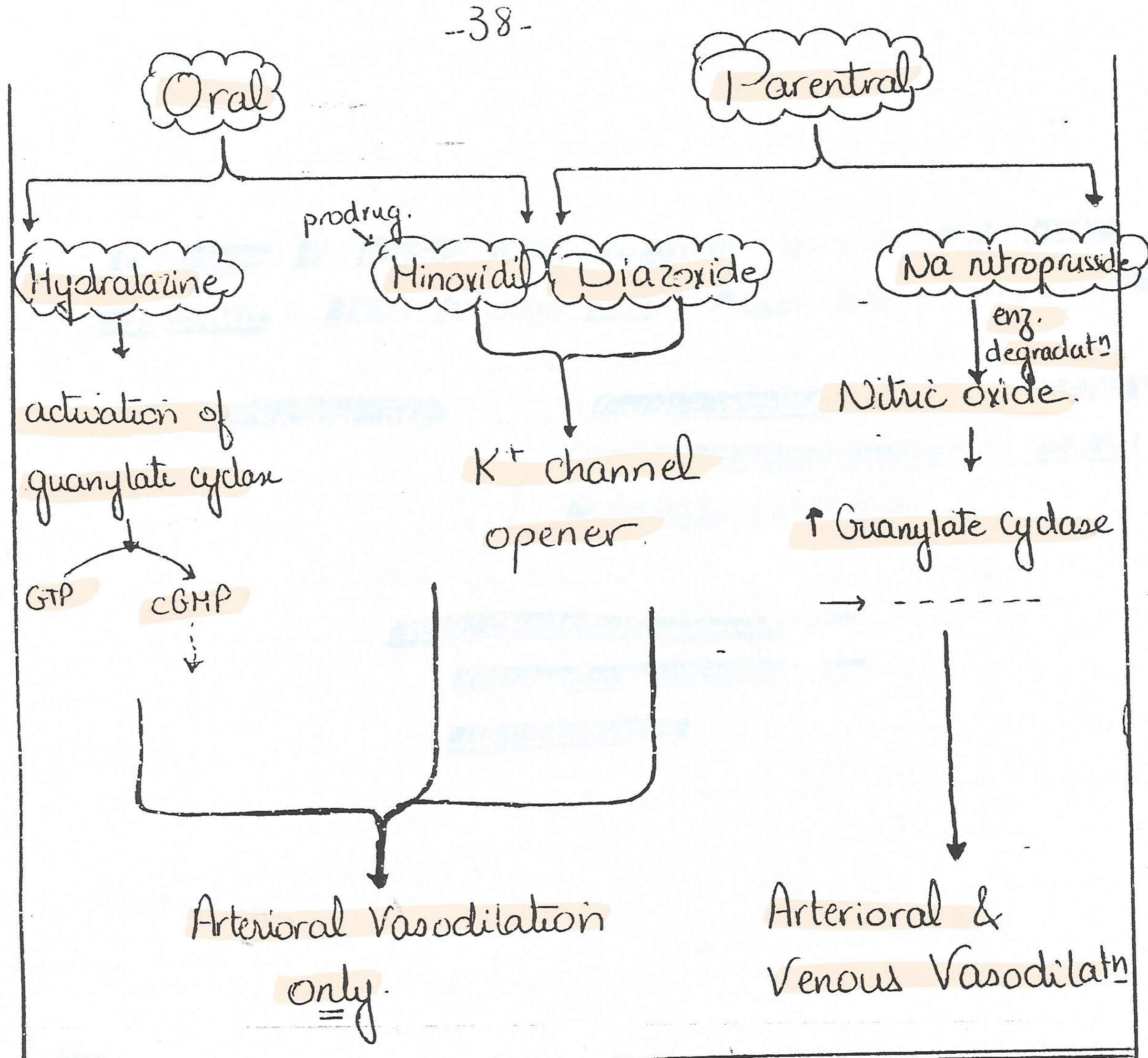
---

* احنا كده خلصنا المحاضرة ... انا بس عايزة احيحلكم
بسرعة كده الادوية اللى اخدناها، كل واحد بيشتغل بانهى
mechanism علشان يبقى سهل تفتكروها وانا عارفة انكم هتفتكروا
الشرح بتاعهم بعد كده ...

احنا اخدنا ٤ ادوية → 2 oral, 2 parential

* معلش هكتبهم فى صفحة جديدة علشان يبقوا تحت بعض

→



* خلاص كده .. المحاضرة معلوماتها مش كتير أوى ولا صعبة ... هى بس كبيرة علشان بنحاول نكتبلكم كل كلمة قالتها الدكتورة لان بصراحة شرحها تحفة ... حاولوا تحضروا المحاضرة ... هتوفرلكم وقت كتير جداً فى المذاكرة ...

* بجد محتاجين تدعولنا كتير أوى أوى ← علشان احنا بجد مش لاحقين نذاكر خالص ← خالص ....

PLZZZ ... Pray 4 us a lot.

Urs : Dr/ P.S.

Dr/ K.A.